

⑤

Int. Cl.:

C 07 d, 27/56

C 07 d, 5/30

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

⑥

Deutsche Kl.:

12 p, 2

12 q, 24

⑩
⑪

Offenlegungsschrift 2 159 360

⑫
⑬
⑭

Aktenzeichen: P 21 59 360.2

Anmeldetag: 30. November 1971

Offenlegungstag: 14. Juni 1973

Ausstellungsriorität: —

⑮
⑯
⑰
⑱

Unionspriorität

Datum: —

Land: —

Aktenzeichen: —

⑲
⑳
㉑
㉒

Bezeichnung: Nitrofuranderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Bayer AG, 5090 Leverkusen

Vertreter gem. § 16 PatG: —

㉓

Als Erfinder benannt: Scheer, Martin, Dr., 5600 Wuppertal; Berendes, Otto, Dr., 4047 Dormagen

DT 2 159 360

FARBENFABRIKEN BAYER AG

2159360

LEVERKUSEN-Bayerwerk 29. Nov. 1971

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen

S/KK

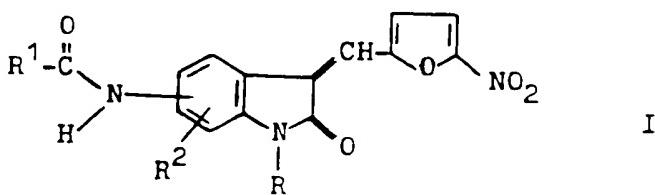
I b (Pha)

Nitrofuranderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Nitrofuranderivate, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antimikrobielle Mittel und als Futtermittelzusatz.

Es ist bereits bekannt geworden, daß am Indolstickstoff unsubstituierte, sowie am Indolstickstoff acylierte 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidene)-oxindole eine bakterizide Wirkung haben (vgl. Belgische Patentschrift 570 478).

Es wurde gefunden, daß die neuen Nitrofuranderivate der Formel (I)



Le A 14 065

309824/1117

9

2159360

in welcher

R für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest steht,

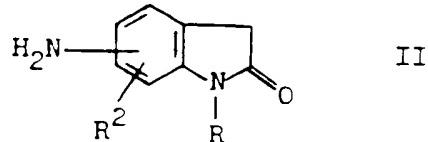
R¹ für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest oder für einen Alkoxyrest steht und

R² für Wasserstoff, einen Alkylrest oder Halogen steht,

starke antimikrobielle Eigenschaften, sowie Eigenschaften besitzen, die ihre Verwendung als Futtermittelzusatz ermöglichen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man Nitrofuranderivate der Formel I erhält, wenn man

a) Amino-oxindole der Formel (II)



in welcher

R und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

oder deren Salze

(aa) mit einem Acylierungsmittel der Formel (III)



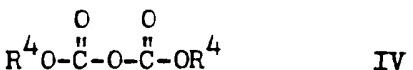
worin

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat
und

R^3 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, die Azido-
gruppe, einen Alkoxyrest oder den $R^1\text{-CO-O-}$
Rest steht, in welchem R^1 die oben angege-
bene Bedeutung hat,

oder

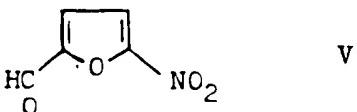
(ab) mit einem Pyrokohlensäureester der Formel (IV).



in welcher

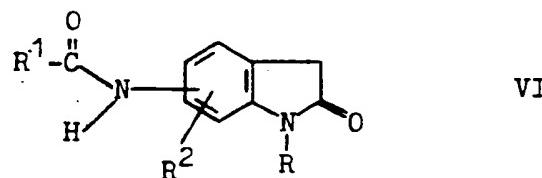
R^4 für einen Alkylrest steht,

acyliert und die erhaltenen Monoacylverbindungen
gegebenenfalls nach ihrer Isolierung mit 5-Nitro-
furural der Formel (V)

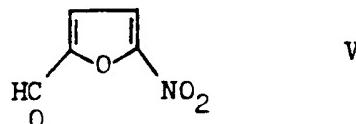


oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen
Derivate kondensiert oder

b) Acylderivate der Formel (VI)

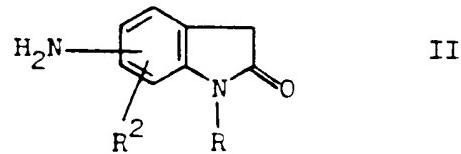


in welcher
 R , R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
mit 5-Nitrofurfural der Formel (V)

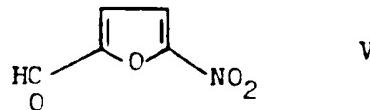


oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate kondensiert, oder

c) Amino-oxindole der Formel (II)



in welcher
 R und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
oder deren Salze
mit 5-Nitrofurfural der Formel (V)



oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate in stark saurer Lösung kondensiert und die erhaltene Verbindung, gegebenenfalls nach ihrer Isolierung,

(ca) mit einem Acylierungsmittel der Formel (III)

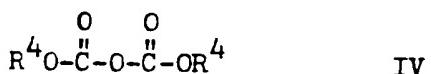


in welcher

R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

(cb) mit einem Pyrokohlensäureester der Formel (IV)



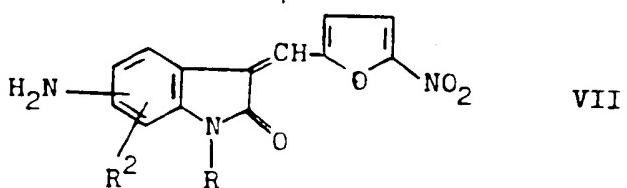
in welcher

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

acyliert,

oder

d) Verbindungen der Formel (VII)



in welcher

R und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder deren Salze

(da) mit einem Acylierungsmittel der Formel (III)

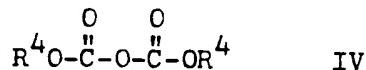


in welcher

R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

(db) mit Verbindungen der Formel (IV)

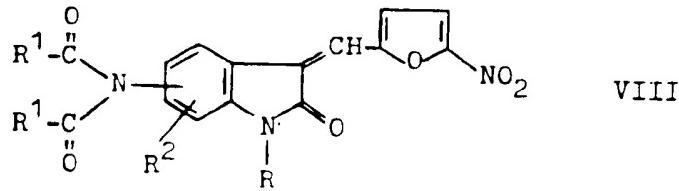


in welcher

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

oder

e) Verbindungen der Formel (VIII)



in welcher

R , R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

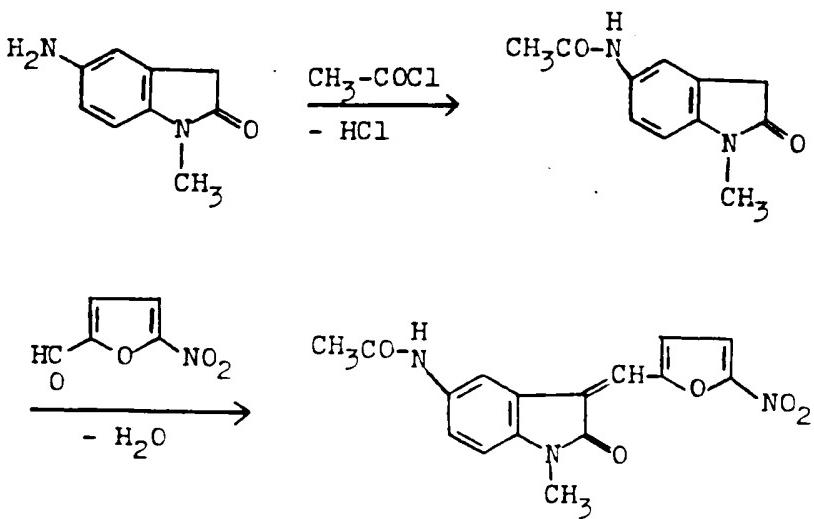
partiell hydrolysiert.

2159360

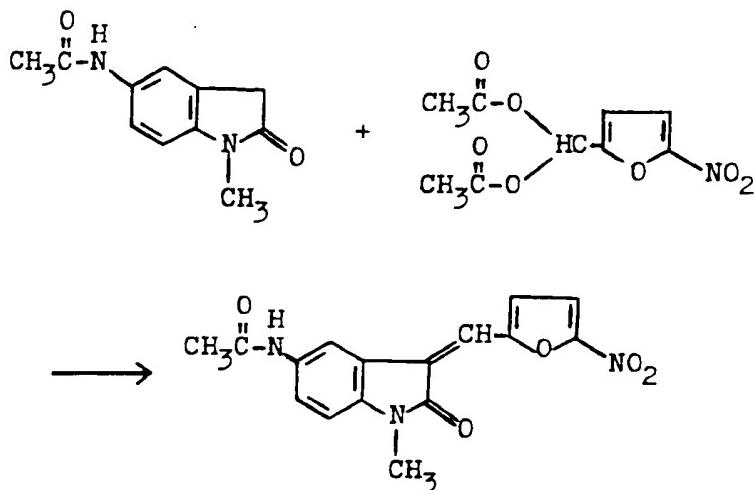
Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Nitrofuran-derivate eine erheblich höhere antimikrobielle, insbesondere antibakterielle Wirksamkeit sowie eine geringere Toxizität als die aus dem Stand der Technik (z.B. Belgische Patentschrift 570 478) bekannten Nitrofuranderivate.

Verwendet man 5-Amino-1-N-methyl-oxindol, Acetylchlorid und 5-Nitrofurfural als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

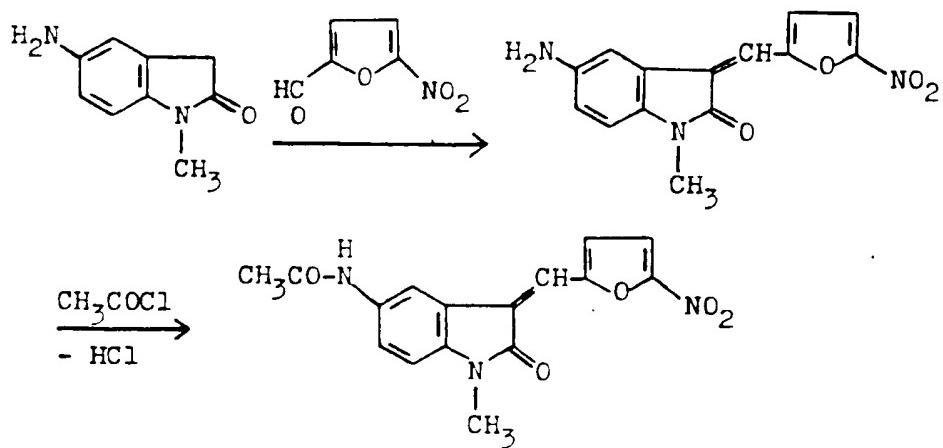
Verfahren a):



Verwendet man 5-Acetylamino-1-N-methyl-oxindol und 5-Nitrofurfural-diacetat als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

Verfahren b):

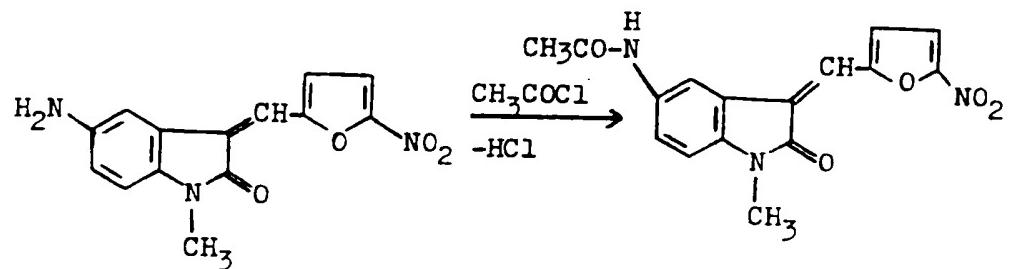
Verwendet man 5-Amino-1-N-methyl-oxindol, Acetylchlorid und 5-Nitrofurfural als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

Verfahren c):

2159360

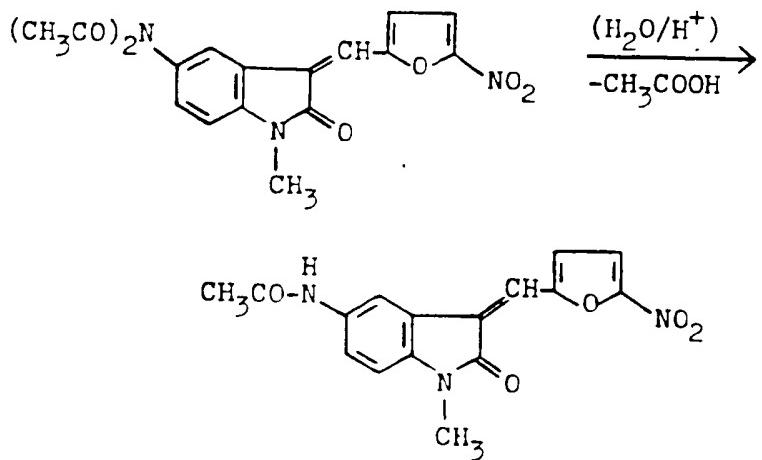
Verwendet man 5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol und Acetylchlorid als Ausgangsstoffe, kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

Verfahren d):



Verwendet man 5-Acetylamino-3-(5'-nitro-2-furyliden)-1-N-methyl-oxindol und Acetonhydrid als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

Verfahren e):



In den Formeln II, III, VI, VII und VIII stehen als gegebenenfalls substituierte aliphatische oder cycloaliphatische Reste R und R¹ vorzugsweise geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkinylreste mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl- oder Cycloalkenylreste mit vorzugsweise 3 bis 7, insbesondere 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Als aliphatische oder cycloaliphatische Reste R und R¹ seien beispielhaft der Methyl-, Äthyl-, n- und iso-Propyl-, n-, iso- und tert.-Butylrest, der Äthenyl-, Propenyl-(1)- und Propenyl-(2)-Rest, der Äthinyl-, Propinyl-(1)- und Propinyl-(2)-Rest, der Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest, der Cyclohexenyl- und Cyclohephenylrest aufgeführt.

Der gegebenenfalls substituierte aromatische Rest R¹ enthält vorzugsweise 6 oder 10 Kohlenstoffatome. Bevorzugt steht als gegebenenfalls substituierter aromatischer Rest der gegebenenfalls substituierte Phenylrest.

Der gegebenenfalls substituierte araliphatische Rest R¹ enthält vorzugsweise 6 oder 10, insbesondere 6 Kohlenstoffatome im aromatischen Teil und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome im aliphatischen Teil. Als aromatische Komponente steht vorzugsweise der Phenylring. Als aliphatische Komponente stehen vorzugsweise geradkettige oder verzweigte Alkylengruppen z.B. Methylen, Äthylen, n- und iso-Propylen, n- und iso-Butylen.

Die aliphatischen oder cycloaliphatischen Reste R und R¹ sowie der aromatische und araliphatische Rest R¹ können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen.

2159360

M

Als Substituenten in dem aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest R stehen vorzugsweise Halogen, Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Chlor und Brom, die Hydroxylgruppe, die Cyanogruppe, die Alkoxy- und Alkylthiogruppe mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n- und iso-Propyloxy, n-, iso- und tert.-Butyloxy, Methylthio, Äthylthio, n- und iso-Propylthio und n-, iso- und tert.-Butylthio.

Als Substituenten im gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest R¹ stehen vorzugsweise Halogen, Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Chlor und Brom, die Cyanogruppe, die Nitrogruppe, die Carboxylgruppe, die Acylaminogruppe mit 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, z.B. Acetylamino, Propionylamino und Butyrylamino, die Alkylsulfonylgruppe mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesonder 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, z.B. Methylsulfonyl, Äthylsulfonyl, n- und iso-Propylsulfonyl und n-, iso- und tert.-Butylsulfonyl, die Alkylgruppe mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl n- und iso-Propyl, n-, iso- und tert.-Butyl, die Alkoxy- und die Alkylthiogruppe mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy, Äthoxy, n- und iso-Propyloxy und n-, iso- und tert.-Butyloxy, Methylthio, Äthylthio, n- und iso-Propylthio und n-, iso- und tert.-Butylthio sowie die Sulfamoylgruppe.

19

Die Alkoxygruppe R^2 enthält vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Beispielhaft seien Methyl, Äthyl, n- und iso-Propyl und n-, iso- und tert.-Butyl genannt.

Als Halogen R^2 stehen Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Chlor oder Brom.

Der Rest R^2 steht bevorzugt in 7-Stellung und die acylierte Aminogruppe bevorzugt in 5-Stellung.

Die Alkylreste R^4 in Formel IV enthalten vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Als Alkylreste R^4 seien beispielhaft Methyl-, Äthyl-, n- und iso-Propyl- und n-, iso- und tert.-Butylreste genannt.

Halogen R^3 in Formel III bedeutet vorzugsweise Chlor oder Brom.

Die Alkoxyreste R^1 und R^3 in den Formeln III, VI und VIII enthalten vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Als Alkoxyreste R^1 und R^3 seien beispielhaft Methoxy-, Äthoxy-, n- und iso-Propoxy- und n-, iso- und tert.-Butyloxyreste genannt.

Bevorzugt steht R für Methyl und Äthyl, insbesondere für Methyl, R^1 für Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Chlormethyl, Dichlormethyl, Äthoxymethyl, β -Carboxyäthyl, Äthoxy und Phenyl, insbesondere für Methyl, und R^2 für Wasserstoff und Chlor, insbesondere für Wasserstoff.

Als reaktionsfähiges funktionelles Derivat des 5-Nitrofurfural sei beispielhaft das 5-Nitrofurfuraldiacetat genannt.

2159360

A3

Als Salze der Verbindungen der Formeln II und VII seien vorzugsweise Salze mit starken anorganischen und organischen Säuren genannt, wobei z.B. die Hydrohalogenide, z.B. Hydrobromide oder die Methansulfonate aufgeführt seien.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Acylierungsmittel sind bekannt. Als für das erfindungsgemäße Verfahren verwendbare Acylierungsmittel seien im einzelnen insbesondere niedere Carbonsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Chloreessigsäure und Dichloreessigsäure, Carbonsäurehalogenide, z.B. Acetylchlorid, Chlor- und Dichloracetylchlorid und Propionylbromid, Propionylchlorid und Benzoylchlorid, Carbonsäureanhydride, z.B. Acetanhydrid, Propionsäureanhydrid, Carbonsäureester, z.B. Ameisensäureäthylester und Essigsäuremethylester, Pyrokohlensäureester, wie z.B. der Diäthylpyrokohlsäureester genannt. Bei den Acylierungsreaktionen können selbstverständlich auch alle übrigen bekannten Acylierungsmittel verwendet werden.

Die erfindungsgemäß verwendbaren N-substituierten Amino-oxindole der Formel II werden nach bekannten Methoden, z.B. durch die Nitrierung von N-substituierten Oxindolen mit konzentrierter Salpetersäure (98 Gewichtsprozent) in konzentrierter Schwefelsäure bei 20 bis etwa 50°C und anschließende katalytische Hydrierung (Katalysator z.B. Raney-Nickel) der Nitroverbindungen in Alkohol (z.B. Äthanol) erhalten und in üblicher Weise isoliert und gereinigt.

Als Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Amino-oxindole der Formel II seien genannt:

5-Amino-1-N-methyl-oxindol
5-Amino-1-N-äthyl-oxindol
5-Amino-1-N-methyl-7-chlor-oxindol
5-Amino-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Acylamino-oxindole der Formel VI sind aus den Amino-oxindolen der Formel II und Acylierungsmitteln nach bekannten Methoden, z.B. den unten beschriebenen Acylierungsmethoden, erhältlich.

Als Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Acylamino-oxindole der Formel VI seien genannt:

5-Acetylamino-1-N-methyl-oxindol
5-Formylamino-1-N-methyl-oxindol
5-Propionylamino-1-N-methyl-oxindol
5-Chloracetylamino-1-N-methyl-oxindol
5-Äthoxyacetylamino-1-N-methyl-oxindol
5-Dichloracetylamino-1-N-methyl-oxindol
5-Äthoxycarbonylamino-1-N-methyl-oxindol
5-Benzoylamino-1-N-methyl-oxindol
5-Acetylamino-1-N-äthyl-oxindol
5-Dichloracetylamino-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol
5-Propionylamino-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Amino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-oxindole der Formel VII können aus den Amino-oxindolen der Formel II und 5-Nitrofurfural gemäß bekannten Methoden, z.B. nach der unten aufgeführten Kondensationsreaktion, hergestellt werden.

Als Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen der Formel VII seien genannt:

2159360

15

5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-äthyl-oxindol
5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-7-chlor-oxindol
5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol

Die Als Ausgangsstoffe verwendeten Diacylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-oxindole der Formel VIII können aus den Aminoverbindungen der Formel VII und Acylierungsmitteln nach bekannten Methoden hergestellt werden. Sie werden z.B. durch die Umsetzung von Verbindungen der Formel VII mit Carbonsäurechloriden bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise zwischen 50 und 150°C, erhalten, wobei das eingesetzte Carbonsäurechlorid gegebenenfalls als Lösungsmittel verwendet werden kann. Gegebenenfalls können bei der Umsetzung auch inerte organische Lösungsmittel, z.B. Toluol oder Chlorbenzol, verwendet werden. Je Mol Verbindung der Formel VII werden vorzugsweise 5 bis 20 Mol Acylierungsmittel eingesetzt.

Als Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Diacylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-oxindole der Formel VIII seien genannt:

5-Diacetamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
5-Di-propionylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
5-Di-chloracetylarnino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
5-Di-äthoxyacetylarnino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol
5-Di-dichloracetylarnino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-oxindol

5-Di-äthoxycarbonylamino-3-(5'-nitro-2'-furfuryliden)-1-N-methyl-oxindol

5-Di-benzoylamino-3-(5'-nitro-2'-furfuryliden)-1-N-methyl-oxindol

5-Di-acetylamino-3-(5'-nitro-2'-furfuryliden)-1-N-äthyl-oxindol

5-Di-dichloracetylamino-3-(5'-nitro-2'-furfuryliden)-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol

5-Di-propionylamino-3-(5'-nitro-2'-furfuryliden)-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol

Alle Acylierungs- und Kondensationsreaktionen können nach den üblichen Methoden durchgeführt werden, wobei, wie bereits dargelegt, die Reihenfolge der Teilreaktionen beliebig variiert werden kann. Die jeweils erhaltenen Zwischenstufen können nach bekannten Methoden isoliert oder aber ohne Isolierung weiter umgesetzt werden.

Als Verdünnungsmittel wird bei allen Acylierungsreaktionen vorzugsweise ein Überschuß des eingesetzten Acylierungsmittels (z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Acetanhydrid, Acetylchlorid) eingesetzt. Gegebenenfalls können auch inerte organische Lösungsmittel, z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylool oder aromatische Chlorkohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, Äther wie z.B. Diäthyläther, Dioxan und Tetrahydrofuran verwendet werden. Bei der Acylierung mit festen Acylierungsmitteln kann die Reaktion gegebenenfalls auch in der Schmelze durchgeführt werden.

Bei den Acylierungsreaktionen kann es gegebenenfalls zweckmäßig sein, säurebindende Mittel einzusetzen, die die bei den Acylierungsreaktionen gegebenenfalls entstehenden freien Säuren (z.B. Essigsäure, Halogenwasserstoffsäuren) binden

2159360

IV

und somit zu einem günstigeren Reaktionsablauf führen.

Als Säurebinder können alle üblichen Säurebindungsmittel verwendet werden. Hierzu gehören anorganische Basen, insbesondere die Hydroxide, Carbonate und Hydrogencarbonate von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen. z.B. NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, K_2Cu_3 und NaHCO_3 sowie vorzugsweise tertiäre aliphatische Amine, insbesondere niedere Trialkylamine und heteroaromatische Amine. Beispielhaft seien Triäthylamin, Tri-n-propylamin und Pyridin genannt.

Bei den Acylierungsreaktionen können gegebenenfalls auch Salze organischer Carbonsäuren, insbesondere niederer Alkylcarbonsäuren (z.B. mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen) mit starken Basen, insbesondere mit Alkali- und Erdalkali-hydroxiden, wie z.B. mit NaOH , KOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$ eingesetzt werden, wobei als Salz beispielhaft Natriumacetat genannt sei.

Gegebenenfalls ist es zweckmäßig, die Acylierungsreaktionen mit Carbonsäuren in Gegenwart anorganischer Säurehalogenide, z.B. Halogenwasserstoffe, wie Chlorwasserstoff, Phosphortrichlorid oder Thionylchlorid und in Gegenwart von Säurebindemitteln, z.B. organischer Amine, wie Pyridin, durchzuführen.

Die Reaktionstemperaturen können bei den Acylierungsreaktionen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 0 bis etwa 200°C , vorzugsweise zwischen 50 und 150°C .

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck vorgenommen werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

A8

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren werden bei den Acylierungsreaktionen vorzugsweise die stöchiometrisch erforderlichen Mengen Acylierungsmittel oder gegebenenfalls ein Überschuß Acylierungsmittel verwendet. Es werden etwa 1 bis etwa 30, vorzugsweise 2 bis 20 Mol Acylierungsmittel je Mol der zu acylierenden Verbindung eingesetzt. Die gegebenenfalls verwendeten Säurebinder und Salze organischer Carbonsäuren werden vorzugsweise in den stöchiometrisch erforderlichen Mengen oder im Überschuß eingesetzt.

Als Verdünnungsmittel kommen bei den Kondensationsreaktionen der Oxindole mit dem 5-Nitrofurfural bzw. dessen Derivaten alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören aromatische Kohlenwasserstoffe und aromatische Chlorkohlenwasserstoffe, z.B. Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, Äther, z.B. Dioxan und Tetrahydrofuran, niedere Dialkylformamide, z.B. Dimethylformamid oder niedere Dialkylsulfoxide, z.B. Dimethylsulfoxid. Gegebenenfalls kann auch ein Überschuß des eingesetzten Acylierungsmittels als Verdünnungsmittel bei den Kondensationsreaktionen verwendet werden. Insbesondere bei Kondensationsreaktionen mit Derivaten des 5-Nitrofurfural, z.B. mit 5-Nitrofurfural-diacetat, können auch gegebenenfalls wäßrige niedere Alkohole, z.B. Methanol und Äthanol, als Verdünnungsmittel verwendet werden. Gegebenenfalls können die Kondensationsreaktionen auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Bei den Kondensationsreaktionen der Oxindole mit 5-Nitrofuran bzw. dessen reaktionsfähigen Derivaten kann es zweckmäßig sein, Kondensationsmittel zuzusetzen.

2159360

A

Als Kondensationsmittel können alle bei ähnlichen Reaktionen übliche Verbindungen verwendet werden. Hierzu gehören z.B. niedere Carbonsäuren (mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen), wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, niedere Carbonsäureanhydride, wie Essigsäure-anhydrid und Propionsäureanhydrid.

Die Reaktionstemperaturen können bei den Kondensationsreaktionen der Oxindole mit dem 5-Nitrofurfural, bzw. mit dessen reaktionsfähigen Derivaten in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 50 bis etwa 180°C, vorzugsweise zwischen 100 und 140°C.

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck vorgenommen werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei den Kondensationsreaktionen der Oxindole mit dem 5-Nitrofurfural bzw. dessen reaktionsfähigen Derivaten werden vorzugsweise molare Mengen der Reaktionspartner eingesetzt. Die Reaktion wird durch den Überschuß eines Reaktionspartners nicht nachteilig beeinflußt.

Die verwendeten Kondensationsmittel werden vorzugsweise in den stöchiometrisch erforderlichen Mengen eingesetzt. Gegebenenfalls kann es jedoch zweckmäßig sein, auch einen Überschuß dieser Mittel zu verwenden.

Als Verdünnungsmittel kommen bei der partiellen Hydrolyse der Verbindungen der Formel VIII alle inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise mit Wasser mischbare Lösungsmittel, infrage. Hierzu gehören vorzugsweise niedere

2159360

20

Alkylalkohole, z.B. Methanol, Äthanol, n- und iso-Propanol, Glykole, z.B. Methylglykol, niedere aliphatische Carbonsäuren, z.B. Essigsäure und Propionsäure und cyclische Äther, z.B. Dioxan und Tetrahydrofuran.

Die Hydrolysereaktion wird vorzugsweise in Gegenwart von sauer wirkenden Agenzien durchgeführt. Als solche kommen alle für Hydrolysereaktionen geeignete sauer wirkende Agenzien in Frage, wie anorganische Säuren, z.B. Halogenwasserstoffsäuren, vorzugsweise Chlor- und Bromwasserstoff-säure oder Schwefelsäure, organische Säuren, z.B. organische Sulfonsäuren, vorzugsweise Methansulfonsäure oder Toluolsulfonsäure, aber auch durch Hydrolyse sauer wirkende Salze wie $ZnCl_2$ oder $AlCl_3$.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Hydrolysereaktion (Verfahren e) in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 und etwa $150^{\circ}C$, vorzugsweise zwischen 50 und $100^{\circ}C$.

Die Hydrolysereaktion kann bei Normaldruck oder auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man unter Normaldruck.

Bei der Durchführung der Hydrolysereaktion muß je Mol Diacylverbindung der Formel VIII mindestens 1 Mol Wasser im Reaktionsgemisch vorhanden sein. Ein größerer Wasserüberschuß beeinflußt die Reaktion nicht nachteilig. Es genügt, wenn die sauer wirkenden Agenzien in katalytischen Mengen bei der Hydrolysereaktion eingesetzt werden. Das Reaktionsgemisch soll, bezogen auf die Diacylverbindungen der Formel VIII, zweckmäßigerweise nicht mehr als 20 Gewichtsprozente sauer wirkendes Agenz enthalten.

2159360

94

Falls die Zwischenprodukte isoliert und gegebenenfalls gereinigt werden, so geschieht dies nach den üblichen Methoden. Die Verbindungen der Formel I fallen im allgemeinen beim Abkühlen und/oder Einengen aus der Reaktionslösung kristallin aus. Sie können nach üblichen Methoden isoliert und gegebenenfalls gereinigt werden.

Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen beispielhaft genannt:

5-Acetylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol
5-Formylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol
5-Propionylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol
5-Chloracetylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol
5-Äthoxyacetylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol
5-Dichloracetylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol
5-Äthoxycarbonylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol
5-Benzoylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol
5-Acetylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-äthyl-oxindol
5-Dichloracetylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol
5-Propionylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-äthyl-7-chlor-oxindol

99

Die neuen Wirkstoffe weisen starke chemotherapeutische, insbesondere antibakterielle und antimykotische Wirkungen auf. Ihre Wirksamkeit erstreckt sich auf grampositive und gramnegative Bakterien, wobei beispielhaft folgende Bakterienfamilien, Bakteriengattungen und Bakterienarten genannt seien:

Enterobacteriaceae, z.B. Escherichia, insbesondere Escherichia coli, Klebsiella, insbesondere Klebsiella pneumoniae, Proteus, insbesondere Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Proteus rettgeri und Salmonella, insbesondere Salmonella typhi murium, Salmonella enteritidis;

aus der Familie der Pseudomonadaceae, z.B. Pseudomonas aeruginosa;

aus der Famile der Micrococcaceae, z.B. Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis;

aus der Familie der Streptococcaceae, z.B. Streptococcus pyogenes, Streptococcus faecalis (Enterococcus);

aus der Familie der Mycoplasmataceae, z.B. Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma arthritidis.

Als Pilze seien Hefen, Schimmelpilze, Dermatophyten und dimorphe Pilze genannt. Beispielhaft seien aufgeführt:

Candida, z.B. Candida albicans, Cryptococcus, Aspergillus, z.B. Aspergillus niger, Trichophyton, z.B. Trichophyton mentagrophytes, Penicillium comune, Microsporon, z.B. Microsporon felineum. Weiterhin seien als Erreger beispielhaft noch Saprolegnia parasitica und Aeromonas liquefaciens aufgeführt.

Die ausgezeichnete und breite antimikrobielle Wirksamkeit der neuen Nitrofuranderivate ermöglicht ihren Einsatz sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin, wo-

2159360

93

bei sie sowohl zur Prophylaxe von mikrobiellen Infektionen, aber auch zur Behandlung bereits eingetretener mikrobieller Infektionen verwendet werden können.

Als Indikationen für den humanmedizinischen Bereich seien beispielhaft Infektionen der Mundhöhle, Vagina, Pyodermien, Abszesse, Wundeiterungen, intrauterine und intestinale Infektionen genannt.

Für den veterinärmedizinischen Bereich stellen z.B. Pyodermien, Abszesse, Wundeiterungen, intestinale Infektionen, intrauterine Infektionen und die Mastitis des Rindes typische Indikationen dar.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden.

Sie können entweder als solche oder aber in Kombination mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren festen, halbfesten oder flüssigen Trägerstoffen zur Anwendung gelangen. Als Darreichungsform in Kombination mit verschiedenen inerten, nichttoxischen Trägerstoffen kommen Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, wäßrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, nicht wäßrige Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, Sirupe, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder, Sprays und dergleichen in Betracht. Der Begriff "Trägerstoff" umfaßt feste, halbfeste und flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel.

Die therapeutisch wirksame Verbindung oder Verbindungen sollen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmasse vorhanden sein.

Als feste, halbfeste oder flüssige Trägerstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfaktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole (z.B. Äthylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyäthylenglykol); natürliche Ge steinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker); Emulgiermittel, wie nichtionogene und anionische Emulgatoren (z.B. Polyoxyäthylenfettsäureester, Polyoxyäthylenfettalkoholäther, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Diese Stoffe können bei der Formulierung einzeln oder aber in Kombination verwendet werden.

Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulate, Lösungen und dergleichen selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat und Dicalciumphosphat, Süßstoffe, Farbstoffe und/oder geschmacksverbessernde Stoffe enthalten.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I) bestehen oder wenigstens eine der Verbindungen der Formel (I) enthalten, wobei der Wirkstoff in Form von Dosierungseinheiten vorliegt.

Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile vorliegt, von denen jeder eine Dosierungseinheit oder 2, 3 oder 4 Dosierungseinheiten oder 1/2, 1/3 oder 1/4

einer Dosierungseinheit enthält. Falls es für die Applikation zweckmäßig sein sollte, können die Zubereitungen auch aus anderen Vielfachen oder Bruchteilen einer Dosierungseinheit bestehen oder andere Vielfache oder Bruchteile einer Dosierungseinheit enthalten.

Die neuen Formulierungen können in den Formulierungen auch in Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen.

Die neuen Wirkstoffe können in üblicher Weise angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können lokal, oral und/oder parenteral, vorzugsweise oral, appliziert werden. Sie können in geeigneter Zubereitung auch in Körperhöhlen eingebracht werden (z.B. intrauterin, intramammär).

Im allgemeinen hat sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Gabe Mengen von etwa 20 bis etwa 100, vorzugsweise 50 bis 75 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei intrauteriner Applikation (Veterinärmedizin) werden vorzugsweise Mengen von etwa 500 bis etwa 1000 mg und bei intramammärer Applikation (Veterinärmedizin) vorzugsweise Mengen von etwa 100 mg verwendet. Gegebenenfalls kann es jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Formulierung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

2159360

96

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß.

Für die Applikation in der Human- und Veterinärmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen.

Lokal kann die Applikation in Form geeigneter Zubereitungen erfolgen, die z.B. 0,1 % Wirkstoff enthalten.

Die neuen Verbindungen der Formel I können auch als Futtermittelzusatz zur Förderung des Wachstums und zur Verbesserung der Futterauswertung in der Tierhaltung, insbesondere bei der Aufzucht von Jungvieh, wie z.B. Kälbern, Ferkeln, Küken und bei der Haltung von Mastvieh, wie z.B. Rindern, Schweinen usw. verwendet werden.

Die Applikation der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über das Futter und/oder das Trinkwasser. Die Wirkstoffe können aber auch in Futterkonzentraten, sowie in Vitamine und/oder Mineralsalze enthaltenden Zubereitungen verwendet werden.

Die neuen Verbindungen werden dem Futter in einer Konzentration von vorzugsweise etwa 1 bis etwa 10 ppm zugefügt.

Die Vermischung mit dem Futter oder den Futterkonzentraten und den übrigen Futterzubereitungen erfolgt nach den üblichen Methoden.

Die starke antimikrobielle Wirksamkeit der erfindungsähnlichen Verbindungen der Formel I ist aus den folgenden in vitro- und in vivo-Versuchen ersichtlich:

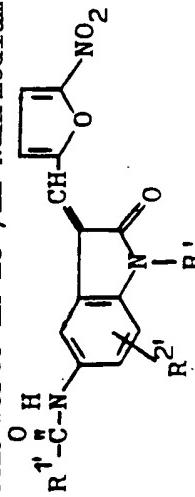
In vitro-Versuche (Tabellen 1 und 1a):

Die Prüfung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der grampositiven und gramnegativen Bakterien erfolgte im Kleinmedium (Fleisch-Extrakt, Pepton, Dextrose, pH 7,1) bei einer Bebrütungstemperatur von 37°C und einer Bebrütungsdauer von 24 Stunden, wobei die Keimeinsaat 10^4 Keime je ml Nährmedium betrug.

Die MHK-Werte für Mykoplasmen wurden im PPLO-Medium (Beef heart for infusions 50 g, Peptone 10 g, NaCl 5g und Dextrose und Pferdeserumzusatz) bei einer Bebrütungstemperatur von 37°C und einer Bebrütungsdauer von 48 bis 72 Stunden bestimmt, wobei die Keimeinsaat 10^7 Keime/ml betrug.

T a b e l l e 1

MHK-Werte in mc / ml Nährmedium



Keim	Anzahl Stämme	Verbindungen						R' =CH ₃ R ^{1'} =CH ₃ R ^{2'} =H	R' =C ₂ H ₅ R ^{1'} =C ₁ ₂ CH R ^{2'} =H	R' =CH ₃ R ^{1'} =CH ₃ R ^{2'} =H	R' =CH ₃ R ^{1'} =H R ^{2'} =7-Cl	R' =CH ₃ R ^{1'} =H R ^{2'} =H	R' =CH ₃ R ^{1'} =C ₂ H ₅ R ^{2'} =H	R' =CH ₃ R ^{1'} =C ₂ H ₅ R ^{2'} =H
		R' =CH ₃ R ^{1'} =CH ₃ R ^{2'} =H	R' =CH ₃ R ^{1'} =C ₁ ₂ CH R ^{2'} =H	R' =CH ₃ R ^{1'} =CH ₃ R ^{2'} =H	R' =CH ₃ R ^{1'} =H R ^{2'} =7-Cl	R' =CH ₃ R ^{1'} =H R ^{2'} =H								
Escherichia coli	2	1,56- 3,12	64	1-2	4-128	0,1- 0,5	32-128	64-128						
Pseudomonas aeruginosa	2	3,12	64-128	1-2	16-64	0,2-1	64-128	32-128						
Klebsiella	2	1,56- 6,25	0,5-1	1	4-128	0,1-1	32-128	128						
Staphylococcus aureus	2	0,8- 1,56	0,5-1	0,5	1	0,1	4-8	0,5						
Streptococcus	3	0,8- 1,56	2-64	0,5-4	8-16	0,1- 0,2	64-128	64-128						
Mycoplasmen	3	0,4- 1,56	0,5-16	<0,5	0,5-4	0,1- 0,2	4-16	0,5-8						
Aeromonas	1	0,8	4	<0,5	8	0,2	128	64						

Le A 14 065

- 28 -

309824/1117

28

2159360

2159360

Tabelle 1 (Fortsetzung)

MHK-Werte in mcg/ml Nährmedium

Keim	Anzahl Stämme	Verbindungen					
		R' =CH ₃ R ¹ =C ₂ H ₅ R ² =H	R' =CH ₃ R ¹ =C ₂ H ₅ OCH ₂ R ² =H	R' =CH ₃ R ¹ =CICH ₂ R ² =H	R' =CH ₃ R ¹ =C ₂ H ₅ O R ² =H	R' =C ₂ H ₅ R ¹ =CH ₂ R ² =7-C ₁	R' =C ₂ H ₅ R ¹ =CH ₂ R ² =7-C ₁
Escherichia coli	2	0,5-2	128	2-4	2-128	>128	.128
Pseudomonas aeruginosa	2	4-128	64-128	2-64	32-128	>128	16-128
Klebsiella	2	0,5-16	64-128	2-64	0,5-128	>128	128
Staphylococcus	2	<0,5	8	2	<0,5-1	2-4	0,5-1
Streptococcus	3	2-128	128	4-8	<0,5-64	2-128	1-128
Myko plasmen	3	0,5-1	0,5-8	0,5-4	<0,5-1	<0,5-4	0,5-2
Aeromonas	1	4	8	4	1	4	4

Le A 14 065

- 29 -

309824 / 1117

Beispiele für die gute antimikrobielle Wirksamkeit in vivo:

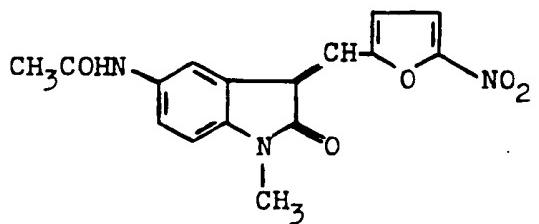
Mehrere Probanden erhielten 1 ml einer 1 %igen Lösung der erfundungsgemäßen Verbindungen auf die Handflächen verrieben. Die Keimauszählung der normalen Hautflora vor und 10 Minuten nach der Präparateeinwirkung zeigte folgendes Ergebnis:

Tabelle 1a

Testsubstanzen Verbindung aus Beispiel Nr.	Zahl der Keime auf der Handfläche vor der Einwirkung der Testsubstanzen			Zahl der Keime auf der Handfläche nach 10 Minuten Einwirkungszeit der Testsubstanz		
	Ver-such 1	Ver-such 2	Ver-such 3	Ver-such 1	Ver-such 2	Ver-such 3
1	10^8	10^5	10^6	10^2	10^2	10^1
4	10^6	10^4	10^5	10^1	0	0
6	10^5	10^5	10^4	10^1	0	0

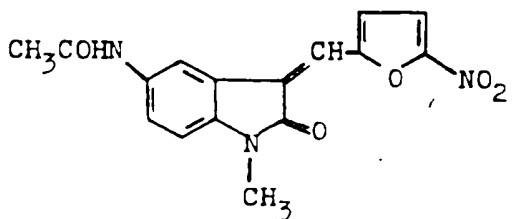
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sei anhand der folgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 1:



20,4 g (0,1 Mol) 5-Acetylamino-1-N-methyl-oxindol (Fp. 244 - 246°C) und 14,1 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural werden in 60 ml Eisessig 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dabei fallen rotbraune Kristalle aus, die abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert werden. Man erhält 25 g 5-Acetylaminooxindole-3-(5'-nitrofurylidene)-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 275°C (Zers.).

Beispiel 2:



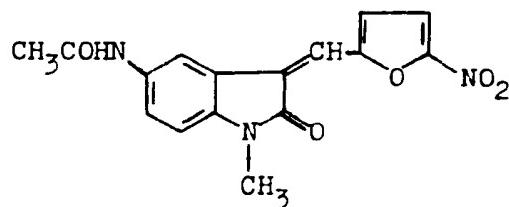
20,4 g (0,1 Mol) 5-Acetylamino-1-N-methyl-oxindol werden in einer Mischung aus 100 ml Äthanol und 200 ml 0,05-molarer Salzsäure mit 24,3 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfuraldiacetat 5

2159360

32

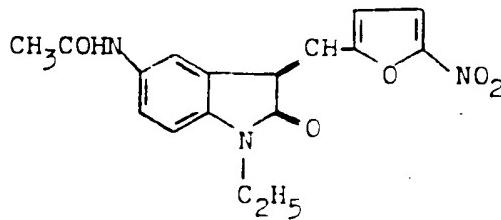
Stunden unter Rückfluß gekocht. Die dabei ausfallenden Kristalle werden nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhält 16 g 5-Acetylarnino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 275°C (Zers.).

Beispiel 3:



20,4 g (0,1 Mol) 5-Acetylarnino-1-N-methyl-oxindol werden in einer Mischung aus 80 ml Eisessig und 80 ml 0,1-molarer Salzsäure mit 24,3 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurraldiacetat 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Abkühlen gesammelten Kristalle werden aus Dimethylformamid umkristallisiert. Gewonnen werden 20 g 5-Acetylarnino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 274°C (Zers.).

Beispiel 4:

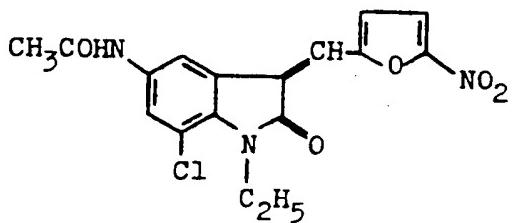


2159360

33

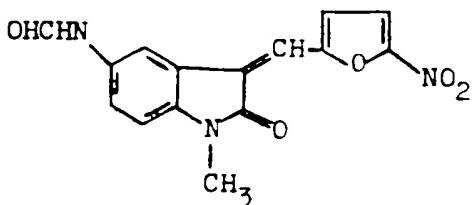
Verwendet man als Ausgangsmaterial 5-Acetylamino-1-N-äthyl-oxindol (Fp. 202 - 204°C) und arbeitet analog Beispiel 3, so erhält man 5-Acetylamino-3-(5'-nitro-2'-furfurylidien)-1-N-äthyl-oxindol vom Fp. 285°C (Zers.).

Beispiel 5:



25,2 g (0,1 Mol) 5-Acetylamino-7-chlor-1-N-äthyl-oxindol (Fp. 187 - 189°C) und 14,1 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural werden in 150 ml Eisessig 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die dabei ausfallenden Kristalle werden nach dem Abkühlen gesammelt, mit Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 34 g 5-Acetylamino-7-chlor-3-(5'-nitro-2'-furfurylidien)-1-N-äthyl-oxindol vom Fp. 274°C (Zers.) in chromatographisch einheitlicher Form.

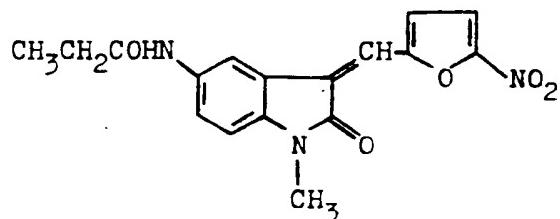
Beispiel 6:



16,2 g (0,1 Mol) 5-Amino-1-N-methyl-oxindol werden in 60 ml Ameisensäure gelöst und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Anschließend setzt man 14,1 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural zu und kocht weitere 2 Stunden unter Rückfluß. Die ausgefallenen dunkelroten Kristalle werden nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Äthanol und Äther gewaschen. Getrocknet erhält man 26 g 5-Formylamino-3-(5'-nitro-2'-fururylidien)-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 270°C (Zers.).

Beispiel 7:

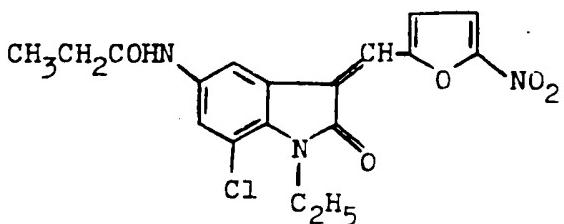


8,1 g (0,05 Mol) 5-Amino-1-N-methyl-oxindol werden in 150 ml Toluol in der Siedehitze mit 7 g Propionsäureanhydrid (0,054 Mol) behandelt. Nach einstündigem Erhitzen kühlte man ab und isolierte die weißen Kristalle. Man erhält 10,2 g 5-Propionylamino-1-N-methyloxindol vom Fp. 223 - 225°C. Die 10,2 g dieser Verbindung erhitzt man 45 Minuten in 50 ml Propionsäure mit 6,6 g (0,047 Mol) 5-Nitrofurfural unter Rückfluß. Die nach dem Abkühlen gesammelten Kristalle werden mit Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 10 g 5-Propionylamino-3-(5'-nitro-2'-fururylidien)-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 276°C (Zers.).

2159360

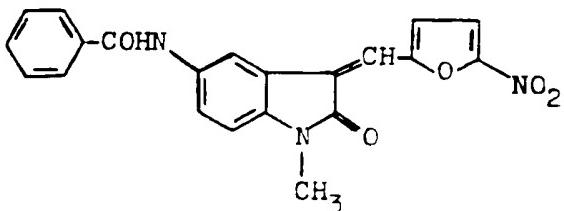
35

Beispiel 8:



In analoger Weise wie in Beispiel 7 beschrieben erhält man aus 5-Amino-7-chlor-1-N-äthyl-oxindol über die Propionylverbindung (Fp. 144 - 146°C) das 5-Propionylamino-7-chlor-3-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-äthyl-oxindol vom Fp. 274°C (Zers.).

Beispiel 9:



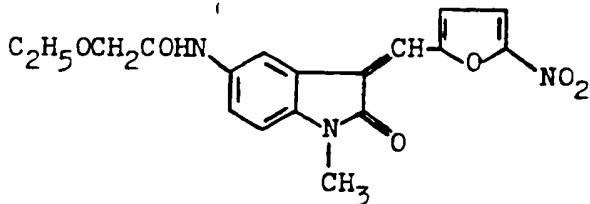
8,1 g (0,05 Mol) 5-Amino-1-N-methyl-oxindol werden in 50 ml Pyridin gelöst und bei Zimmertemperatur (ca. 20°C) mit 7,7 g Benzoylchlorid (0,055 Mol) in 10 ml Dioxan versetzt. Nach einer Stunden Stehen erwärmt man eine weitere Stunde auf 60°C und gießt dann in 500 ml Wasser. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 10 g 5-Benzoylamino-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 192 - 194°C. Die 10 g dieser Verbindung werden in 50 ml Eisessig mit 5,3 g (0,037 Mol) 5-Nitrofurfural zum Sieden erhitzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Äthanol und

2159360

36

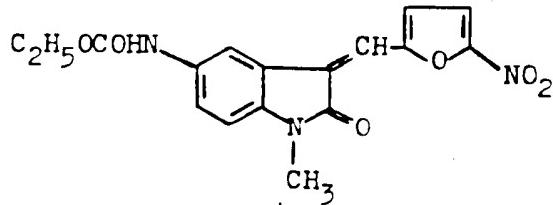
Äther gewaschen und getrocknet. Es werden auf diese Weise
11 g 5-Benzoylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-
oxindol vom Fp. 292°C (Zers.) gewonnen.

Beispiel 10:



Aus 5-Äthoxyacetylamino-1-N-methyl-oxindol (Fp. 102 - 103°C)
und 5-Nitrofurfural gewinnt man analog Beispiel 1 das 5-
Äthoxyacetylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-
oxindol vom Fp. 248 - 250°C.

Beispiel 11:

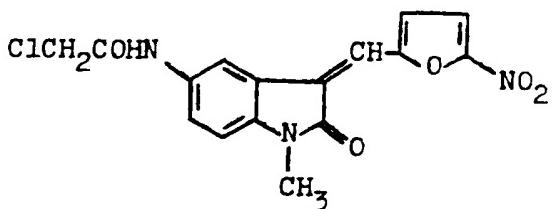


Verwendet man als Ausgangsstoffe 5-Äthoxycarbonylamino-1-
N-methyl-oxindol vom Fp. 234 - 236°C und 5-Nitrofurfural,
so erhält man analog Beispiel 1 das 5-Äthoxycarbonylamino-
3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol vom Fp.
263°C (Zers.).

2159360

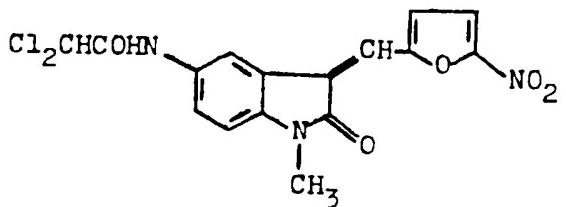
Beispiel 12:

37



Verwendet man als Ausgangsmaterial 5-Chloracetylamino-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 260°C (Zers.) und 5-Nitrofurfural, so erhält man analog Beispiel 1 das 5-Chloracetylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 265°C (Zers.).

Beispiel 13:

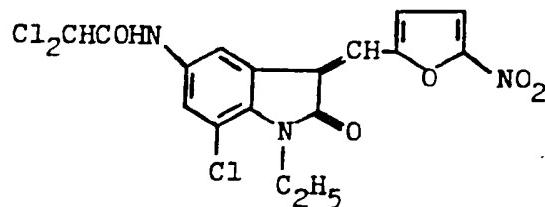


Verwendet man als Ausgangsstoffe 5-Dichloracetylamino-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 191 - 193°C und 5-Nitrofurfural, so gewinnt man analog Beispiel 1 das 5-Dichloracetylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol vom Fp. 270 - 272°C (Zers.).

2159360

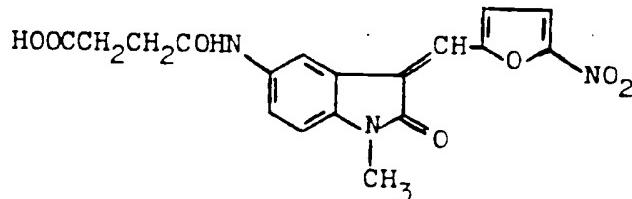
38

Beispiel 14:



Verwendet man als Ausgangsstoffe 5-Dichloracetylamino-7-chlor-1-N-äthyl-oxindol vom Fp. 174 - 177°C und 5-Nitrofurfural, so erhält man analog Beispiel 1 das 5-Dichloracetylamino-7-chlor-3-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-äthyl-oxindol vom Fp. 273°C (Zers.).

Beispiel 15:

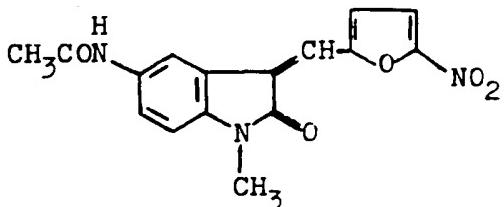


5,5 g (0,21 Mol) 5-(2'-Carboxy-propionylamino)-1-N-methyl-oxindol (Fp. 230 - 233°C) werden in 300 ml Wasser in Gegenwart von 1,95 g (0,023 Mol) Natriumbicarbonat gelöst und anschließend mit 2,96 g (0,021 Mol) 5-Nitrofurfural, gelöst in 50 ml Äthanol, versetzt. Man erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß und fällt dann aus dem Reaktionsgemisch mit Salzsäure das 5-(2'-Carboxy-propionylamino)-3-(5"-nitro-2"-furylidene)-1-N-methyl-oxindol, das über 300°C unter Zersetzung schmilzt.

2159360

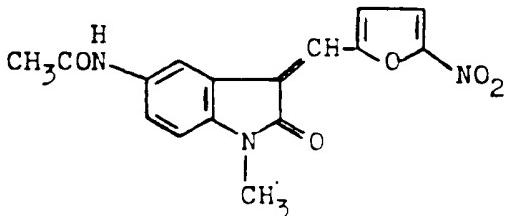
Beispiel 16:

39



9,2 g (0,025 Mol) 5-Diacetylamino-3-(5'-nitro-2'furylidene)-1-N-methyl-oxindol werden in 50 ml Eisessig in Gegenwart von 10 ml 1 % (Gewichtsprozent) Salzsäure 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht sie mit Alkohol und Äther. Ausbeute: 7,4 g (90 % der Theorie) 5-Acetylamino-3-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-oxindol. Nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid liegt der Fp. bei 279°C (Zers.).

Beispiel 17:



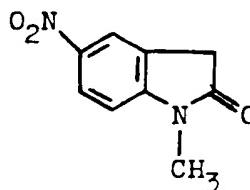
6,4 g (0,02 Mol) 5-Amino-3-(5'-nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-oxindol-hydrochlorid werden in 50 ml Pyridin aufgenommen. Bei Zimmertemperatur (ca. 20°C) tropft man 3,2 g (0,04 Mol) Acetylchlorid ein und röhrt 3 Stunden bei Zimmertemperatur und 1 Stunde bei 50°C nach. Man läßt abkühlen, isoliert die ausgefallenen Kristalle und wäscht sie

mit Alkohol und Äther.

Ausbeute: 5,7 g (87 % der Theorie) 5-Acetylamino-3-(5'-nitro-2'-furyliden)-1-N-methyl-oxindol, das nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid bei 279°C (Zers.) schmilzt.

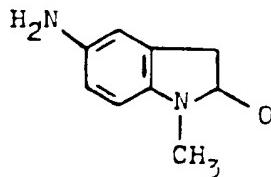
Beispiel 18:

a)



147 g (1 Mol) 1-N-Methyloxindol werden bei 20 - 25°C in 500 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Schon während des Lösevorganges tropft man innerhalb von 90 Minuten 211 g eines Gemisches aus 33 % Salpetersäure und 67 % Schwefelsäure (entspricht 69,5 g HNO₃) zu. Anschließend steigert man langsam die Temperatur und röhrt 2 Stunden bei 50°C. Danach wird das Reaktionsgemisch vorsichtig in 5 Liter Eiswasser gegossen. Das ausgefallene 5-Nitro-1-N-methyl-oxindol wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methylglycol umkristallisiert. Es fällt in 75 % Ausbeute der Theorie an (144 g) und schmilzt bei 198 - 200°C.

b)



288 g (1,5 Mol) 5-Nitro-1-N-methyl-oxindol werden in einem 1,3 Liter fassenden Autoklaven mit 500 ml Athanol und 15 g

41

2159360

Raney-Nickel versetzt. Bei 60°C und 40 atü wird hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Das Reaktionsgemisch wird zum Sieden erhitzt und der Katalysator abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert das rohe 5-Amino-1-N-methyl-oxindol aus, das aus Wasser umkristallisiert bei 122 - 124°C schmilzt. Ausbeute 82 % der Theorie.

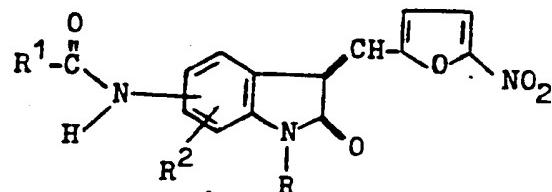
Die übrigen 1-N-substituierten Amino-oxindole sind in analoger Weise erhältlich.

2159360

42

Patentansprüche:

1. Nitrofuranderivate der Formel



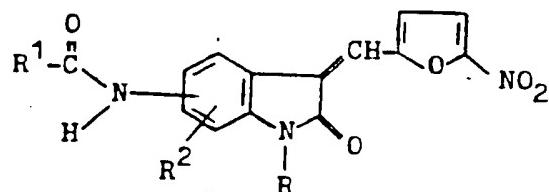
in welcher

R für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest steht,

R¹ für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest oder für einen Alkoxyrest steht und

R² für Wasserstoff, einen Alkylrest oder Halogen steht.

2. Verfahren zur Herstellung von Nitrofuranderivaten der Formel



in welcher

R für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest

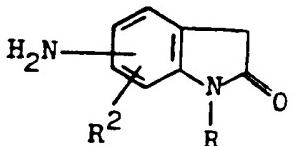
steht,

R^1 für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest oder für einen Alkoxyrest steht und

R^2 für Wasserstoff, einen Alkylrest oder Halogen steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Amino-oxindole der Formel

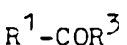


in welcher

R und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder deren Salze

(aa) mit einem Acylierungsmittel der Formel



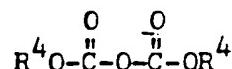
worin

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

R^3 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, die Azido-gruppe, einen Alkoxyrest oder den $R^1\text{-CO-O-}$ Rest steht, in welchem R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

oder

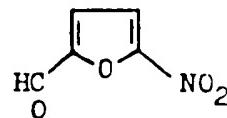
(ab) mit einem Pyrokohlensäureester der Formel



in welcher

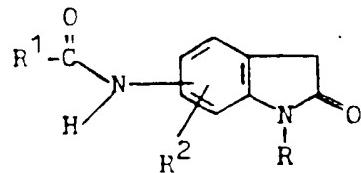
R^4 für einen Alkylrest steht,

acyliert und die erhaltenen Monoacylverbindungen gegebenenfalls nach ihrer Isolierung mit 5-Nitro-furural der Formel



oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate kondensiert oder

b) Acylderivate der Formel.



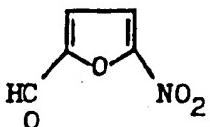
45

2159360

in welcher

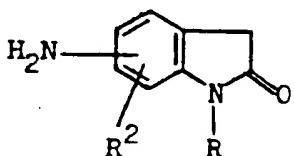
R, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

mit 5-Nitrofurfural der Formel



oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate kondensiert, oder

c) Amino-oxindole der Formel

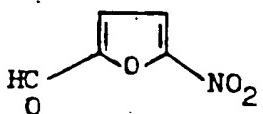


in welcher

R und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

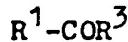
oder deren Salze

mit 5-Nitrofurfural der Formel



oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate in stark saurer Lösung kondensiert und die erhaltene Verbindung, gegebenenfalls nach ihrer Isolierung,

(ca) mit einem Acylierungsmittel der Formel

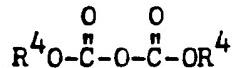


in welcher

R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

(cb) mit einem Pyrokohlensäureester der Formel



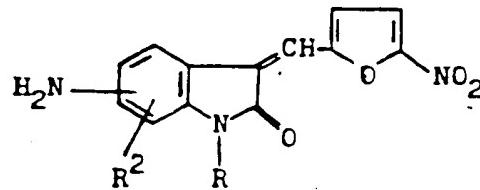
in welcher

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

acyliert,

oder

d) Verbindungen der Formel

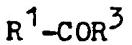


in welcher

R und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder deren Salze

(da) mit einem Acylierungsmittel der Formel

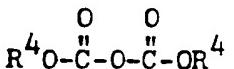


in welcher

R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

(db) mit Verbindungen der Formel

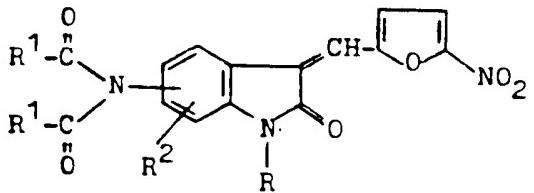


in welcher

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

oder

e) Verbindungen der Formel



in welcher

R , R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

partiell hydrolysiert.

2159360

48 eingetragen am 3.1.72

3. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Nitrofuranderivat gemäß Anspruch 1.
4. Verfahren zur Herstellung von antimikrobiellen Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Nitrofuranderivate gemäß Anspruch 1 mit inerten nichttoxischen pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.
5. Verwendung von Nitrofuranderivaten gemäß Anspruch 1 als Mittel zur Förderung des Wachstums und zur Verbesserung der Futterverwertung.
6. Tierfutter, Tierfutterkonzentrate und Vitamine und/oder Mineralsalze enthaltende Futterzubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Nitrofuranderivat gemäß Anspruch 1.

2/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

000960386

WPI Acc No: 1973-37634U/197327

Acylamino-3-(5-nitro-2-furfurylidene) oxindoles - with antibacterial and antimycotic activity

Patent Assignee: BAYER AG (FARB)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2159360	A				197327	B

Priority Applications (No Type Date): DE 2159360 A 19711130

Abstract (Basic): DE 2159360 A

Cpds. of formula (I): (where R is an opt. substd. aliphatic or cycloaliphatic gp.; R1 is H, alkoxy, or an opt. substd. aliphatic, cycloaliphatic, araliphatic or aromatic gp.; R2 is H, alkyl or halogen) have antibacterial and antimycotic activity and can be used in human and veterinary medicine and as animal growth promoters. They are prepd. by acylating the corresp. aminooxindole (II) with R1COR3 or (R4OCO)2O (where R3 is H, halogen, CN, N3, alkoxy or R1COO; R4 is alkyl) and condensing the monoacyl product with 5-nitrofurfural (III) or its reactive deriv.; condensing (II) with (III) on strongly acid soln. and acylating the product; acylating the free amino cpd. corresp. to (I); or partially hydrolysing the diacylamino cpd. corresp. to (I).

Title Terms: ACYLMINO; NITRO; FURFURLIDENE; ANTIBACTERIAL; ANTIMYCOTIC; .

ACTIVE

Derwent Class: B02; C02

International Patent Class (Additional): C07D-005/30; C07D-027/56

File Segment: CPI